Parÿs 1969

ORSAY
Série A
d'Ordre :
557

Sujet de la Thèse

Etude des oxydes de méthylamines et du diméthylsulfoxyde en tant que sources de formaldéhyde et étude du mécanisme de la réaction de Polonovski.

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie la thèse de :

Doctorat ès Sciences Physiques

enregistrée au C.N.R.S. sous le Numéro AO 3190.

MICHELOT Robert

Soutenue le 20 Octobre 1969 à la FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY devant le jury :

MM. VILKAS Président
KAGAN
POTIER Examinateurs

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1969 nº 12, 4377

Nº 741. — Étude du mécanisme de la réaction de Polonovski, influence de la structure de l'oxyde d'amine sur le déroulement de la réaction,

par Robert MICHELOT (*).

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91-Gif-sur-Yvette.)

(*Manuscrit reçu le* 14.5.69.)

La réaction de POLONOVSKI entre l'anhydride acétique ou l'anhydride trifluoracétique et des oxydes de méthylamines diversement substituées **5**, **6**, **7**, **8**, **9** et **10** en solution dans le chloroforme, conduit à des résultats qui peuvent être interprétés par un schéma réactionnel en deux stades :

1º Réaction d'acylation de l'oxyde d'amine : il se forme un ion acyloxyammonium (A) (schéma 3) ;

2º Élimination d'un proton sur l'intermédiaire formé au stade précédent et formation d'ions immoniums (B) et (C) en équilibre avec les esters de gem-aminoalcools correspondants (B') et (C').

L'orientation de l'élimination dépend à la fois de la structure de l'oxyde d'amine de départ et de l'agent acylant utilisé.

Les résultats obtenus, joints au fait que le perchlorate d'acétylium réagit sur l'oxyde de triméthylamine et que la réaction s'arrête au premier stade, sont en contradiction avec un mécanisme d'élimination cyclique.

Par ailleurs, il ressort de nos résultats qu'au stade de l'élimination (2e), les mécanismes des réactions de PUMMERER et de POLONOVSKI ne sont pas analogues.

I. — Introduction.

M. et M. POLONOVSKI (1) ont montré en 1927 que l'anhydride acétique réagit avec les oxydes d'amines tertiaires méthylées pour former du formaldéhyde et un acétamide (schéma 1).

(*) Ce mémoire constitue une partie de la thèse de doctorat d'état ès sciences physiques de R. MICHELOT (Orsay, 1969) enregistrée au CNRS sous le nº AO 3190.

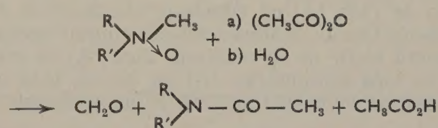


Schéma 1.

Dans ces expériences, ces auteurs ont montré, en outre, que l'anhydride acétique pouvait être remplacé par le

chlorure d'acétyle et que l'oxyde d'amine pouvait, suivant sa structure être ou bien déméthylé ou désalcoylé. Ils ont notamment proposé cette réaction pour préparer des amines secondaires à partir des amines tertiaires correspondantes en série stéroïde. Cette réaction doit être rapprochée de la réaction des péroxydes d'acyle sur les amines tertiaires qui conduit aux mêmes résultats (2, 3) (schéma 2).

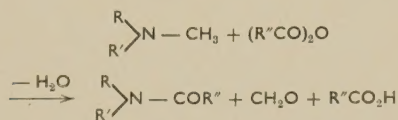


Schéma 2.

II. — Mécanisme de la réaction.

Les mécanismes réactionnels proposés par différents auteurs pour cette réaction ne coïncident pas (5, 4, 2); nous avons, pour notre part, adopté le schéma réactionnel suivant (schéma 3) qui rend compte de l'évolution du mélange réactionnel avant qu'il ne soit hydrolysé (*).

en RMN la formation, dans le mélange réactionnel d'acétate de gem-aminoalcool quand l'anhydride acétique réagit sur un oxyde d'amine et d'ions immoniums quand on emploie l'anhydride trifluoracétique à la place de l'anhydride acétique (8).

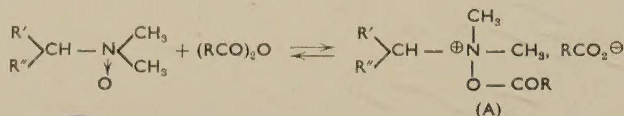
Pour vérifier l'existence d'un équilibre entre la forme immonium et la forme ester d'aminoalcool, nous avons étudié par RMN le comportement de l'acétate de N,N-diméthylaminométhanol en présence d'acide fort (chlorhydrique ou trifluoracétique) : il se forme un sel d'immonium [Böhme (9) a fait précédemment la même observation dans le cas des acides trichloracétique et chlorhydrique].

D'autre part, la transformation inverse d'un sel d'immonium en ester d'aminoalcool est possible :

Si on observe en RMN la réactivité de différentes énamines de structure **1**, **2**, **3** et **4** avec les acides acétique, benzoïque et trifluoracétique, on peut mettre en évidence dans certaines conditions le passage de la forme immonium à la forme ester d'aminoalcool correspondante (*) (schéma 4).

C'est aussi au second stade de la réaction qu'est déterminée son orientation et l'ion (A) peut évoluer ou bien vers la formation de l'ion immonium (B), en équilibre avec l'ester de gem-aminoalcool (B') ou bien vers la formation de l'ion immonium (C) en équilibre avec l'ester de gem-aminoalcool (C'). Nous avons donc été amenés à envisager

1^er stade :



2^e stade :

UNIV. LEIDEN BIBL.

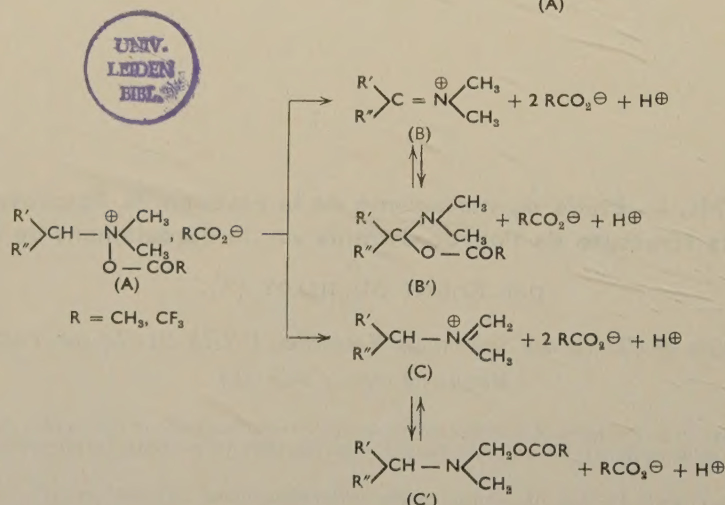


Schéma 3.

Il est actuellement bien établi que le premier stade de la réaction est une O-acylation de l'oxyde d'amine puisque Huisgen et coll. (2) ont réussi à isoler dans certains cas des composés de structure (A). Nous avons, pour notre part, observé, avec A. Cavé, en RMN, la formation de l'ion (A) en effectuant la réaction de Polonovski dans l'acide trifluoracétique comme solvant (36).

Au second stade de la réaction, l'ion (A) se transforme ou bien en ions immoniums (B) ou (C) ou bien en esters de gem-aminoalcools (B') ou (C'). Nous avons pu observer

quels facteurs étaient responsables de l'orientation de cette élimination et quelle était sa nature : élimination cyclique ou bimoléculaire. Dans le cas d'un mécanisme d'élimination cyclique, comme c'est le cas pour la pyrolyse des esters, les rapports d'élimination sur le groupement méthyle ou sur l'hydrogène porté par le carbone le plus substitué obéissent à une loi statistique (10). Pour la réaction de Polonovski, on doit s'attendre à ce que la force de la base RCOO⁻ associée à l'ion (A) n'intervienne pas si l'élimination est cyclique. Or, Cavé, Kan-Fan, Potier et Le Men (11) ont montré, en série stéroïde, que l'orientation de la réaction dépend de l'agent acylant

(*) Notons que les oxydes d'amines peuvent conduire, dans certaines conditions favorables aux processus radicalaires, au même résultat global que la réaction de Polonovski mais cette fois par un mécanisme tout différent qui est vraisemblablement homolytique (6, 7).

(*) Ce travail effectué en collaboration avec P. Angibeaud doit faire l'objet d'une prochaine publication.

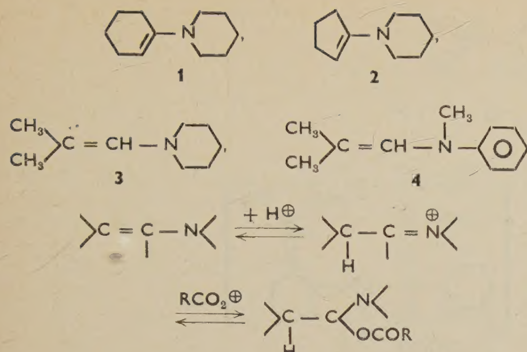


Schéma 4.

utilisé. Ce résultat a été attribué à l'influence de la nature de la base sur l'évolution de la réaction et va à l'encontre du mécanisme d'élimination cyclique (8).

Poursuivant l'étude de l'influence de l'agent acylant sur le déroulement de la réaction, nous avons étudié l'action du perchlorate d'acétylium sur l'oxyde de triméthylamine en solution dans le nitrométhane. Ce réactif, qui est un agent acétylant puissant (12, 13, 14) et qui libère lors de l'acétylation l'ion perchlorate extrêmement peu basique, donne lieu à une réaction exothermique conduisant à l'ion acyloxyammonium (A) comme nous avons pu le mettre en évidence par RMN. Nous n'avons pas réussi à isoler de produits pouvant être attribués à une réaction de Polonovski et nous avons récupéré l'oxyde d'amine de départ à 80-90 %.

Ce fait est également en contradiction avec l'hypothèse d'un mécanisme d'élimination cyclique (schéma 5) maintes fois avancée (4).

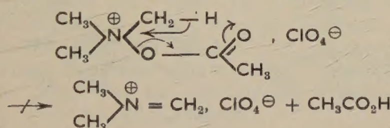


Schéma 5.

D'autre part, si l'orientation de l'élimination dépendait d'un mécanisme cyclique, elle devrait être statistique, et la structure de l'ion (A), donc de l'aminoxyde de départ ne devrait pas intervenir. Nous avons étudié la réactivité d'oxydes d'amines de différentes structures (voir plus bas, tableau I) vis-à-vis de l'anhydride acétique et de l'anhydride trifluoracétique.

Pour un même oxyde d'amine, l'influence de la nature de l'agent acylant se traduit par le fait qu'avec l'anhydride acétique, l'élimination suit la règle d'Hoffman alors qu'avec l'anhydride trifluoracétique, elle suit la règle de Saytsef. Quant à l'influence de la structure, on voit qu'elle joue un rôle important : nos résultats sont en accord avec le schéma réactionnel que nous avons adopté comme nous le verrons plus loin.

III. — Influence de la structure d'un oxyde d'amine sur sa réactivité.

a) Résultats.

Nous avons examiné le comportement des oxydes d'amines de structure **5**, **6**, **7**, **8**, **9** et **10** en solution dans le chloroforme anhydre sur les anhydrides acétique et trifluoracétique ; nos résultats sont groupés dans le tableau I. L'analyse par RMN des différents mélanges réactionnels nous a permis d'identifier et de doser, par intégration des signaux correspondants, les entités (B), (B′), (C) et (C′). Ces analyses sont en accord du point de vue de l'orientation de l'élimination et de la nature des produits intermédiaires avec la nature et les proportions de produits que nous avons isolés en versant les différents mélanges réactionnels dans l'eau et en les extrayant.

En versant les mélanges réactionnels dans l'eau, on effectue l'hydrolyse des ions immonium (B) ou (C) ou des esters de gem-aminoalcools (B′) ou (C′). Dans le cas de (B) ou (B′) il va donc se former une cétone et de la diméthylamine.

L'hydrolyse de (C) ou (C′) conduira à la formation du formaldéhyde et d'une amine déméthylée.

Le fait qu'avec l'anhydride acétique on n'isole pas l'amine libre mais l'acétamide s'explique simplement par le fait que l'anhydride acétique réagit beaucoup plus rapidement sur l'amine libre que sur l'eau, comme on peut le vérifier en RMN en ajoutant de l'eau au mélange réactionnel de la réaction de Polonovski. Par contre, avec l'anhydride trifluoracétique qui est immédiatement hydrolysé, on n'isole pratiquement pas de trifluoracétamides.

b) Interprétation des résultats.

Pour un même oxyde d'amine, l'anhydride acétique conduit de préférence à une réaction sur le groupement méthyle et l'anhydride trifluoracétique de préférence à une réaction sur l'atome d'hydrogène porté par le carbone le plus substitué.

Par exemple, pour le N-oxyde de NN-diméthylcyclohexylamine **7**, avec l'anhydride acétique, la réaction se

TABLEAU I

Rapports entre l'élimination sur les groupements méthyle et l'élimination sur le carbone le plus substitué, en fonction de l'agent acylant et de la structure de l'oxyde d'amine (% molaire).

Agent acylant	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
$(CH_3CO)_2O$ ..	CH_3 87 CH_2 13	CH_3 50 CH 50	100 0	32 68	63 37	83 17
$(CF_3CO)_2O$ ...	CH_3 63 CH_2 37	CH_3 20 CH 80	61 39	1 99	16 84	45 55

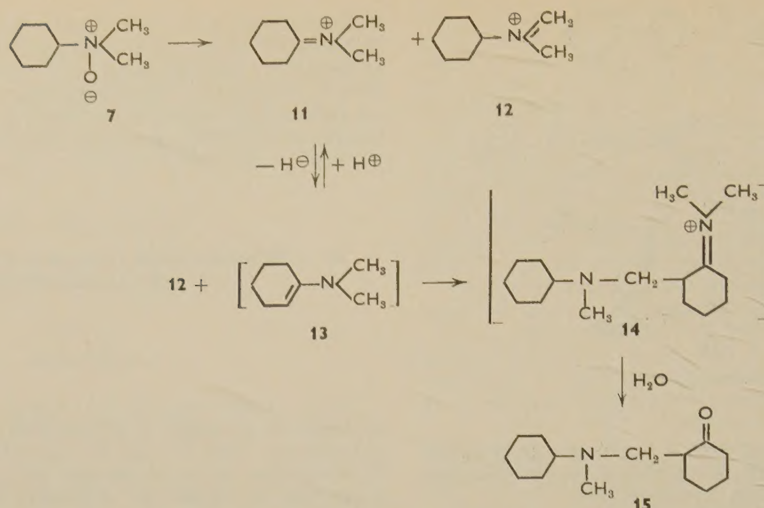


Schéma 6.

fait essentiellement sur le groupement méthyle (*) alors qu'avec l'anhydride trifluoracétique, on isole une β-aminocétone [voir (8)], ce qui prouve que la réaction a nettement eu lieu du côté du cycle. La formation d'une telle β-aminocétone **15** issue de l'hydrolyse d'un ion β-amino-immonium **14** implique la réaction de l'énamine **13** en équilibre avec l'ion immonium **11** sur une quantité équimoléculaire d'ion immonium **12** (schéma 6).

Pour les autres oxydes d'amines étudiés, la comparaison entre la réactivité de l'anhydride acétique et celle de l'anhydride trifluoracétique aboutit à la même constatation, bien que la structure de l'oxyde d'amine puisse, dans certains cas, favoriser la réaction sur l'hydrogène du cycle (oxyde d'amine **8**, **6** et **9**) quel que soit l'agent acylant utilisé.

Il est évident que la structure de l'oxyde d'amine a une influence sur l'orientation de la réaction. Ainsi, la comparaison des réactivités des N-oxydes de N,N-diméthyl-cyclohexyl et cyclopentyl amines montre qu'avec l'oxyde d'amine cyclopentanique, l'hydrogène du cycle s'élimine de préférence tant avec l'anhydride acétique qu'avec l'anhydride trifluoracétique. Nous supposons que l'élimination conduit à la formation intermédiaire d'un ion immonium (B) ou (C) (voir schéma 3); il semble donc que la formation d'ion ion immonium (B) soit beaucoup plus facile dans le cas d'un cycle cyclopentanique que dans le cas d'un cycle cyclohexanique.

Nos résultats sont en accord avec la théorie de Brown (15) selon laquelle une double liaison exocyclique stabilise un cycle à cinq atomes de carbone et déstabilise un cycle à six atomes de carbone : au cours de l'élimination, il se formerait de préférence l'ion immonium le plus stable.

D'autre part, nos résultats montrent que la configuration stérique de la molécule d'oxyde d'amine de départ joue également un rôle dans l'orientation de l'élimination. S'il est vrai que dans l'oxyde d'amine **10** qui est *trans* le groupe N-oxyde se trouve essentiellement en position équatoriale, il est, par contre, peu vraisemblable que dans son isomère *cis* **9**, ce groupe soit en position axiale, car les groupements tertiobutyle et diméthylaminoxyde ont un encombrement comparable (35).

On pourrait donc admettre que dans l'oxyde d'amine *cis* **9** le cycle cyclohexanique a une conformation croisée. Dans une telle conformation, le groupement oxyde d'amine qui occupe une position aussi encombrante stériquement que s'il était axial, peut favoriser une élimination de l'hydrogène du cycle car l'ion immonium formé, dans ce cas, entraîne une décompression du cycle.

Les différences de réactivité de l'hydrogène cyclique lorsqu'il est axial ou lorsqu'il est fixé en position « quasi équatoriale » sur un cycle déformé pourraient trouver une explication analogue à celle qui a été avancée à propos de l'oxydation chromique des alcools. On sait que, dans ce dernier cas, lorsque le groupement chromique est axial, l'élimination est beaucoup plus rapide que lorsqu'il est équatorial (16) (schéma 7).

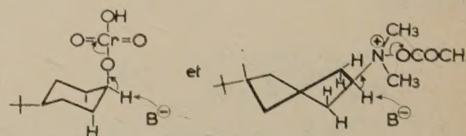


Schéma 7.

Nous ne possédons pas encore d'éléments susceptibles d'expliquer pourquoi les oxydes d'amines **7** et **10** n'ont pas la même réactivité. En effet, l'oxyde d'amine **7** où le groupe N-oxyde se trouve essentiellement dans la position équatoriale, devrait réagir exactement comme l'oxyde d'amine **10**.

IV. — Comparaison entre la réaction de Polonovski et la réaction de Pummerer.

La réaction des méthylsulfoxydes avec l'anhydride acétique (17) qui doit être rapprochée de la réaction décrite la première fois par Pummerer (18), conduit à la formation d'α-acétoxysulfures (schéma 8).

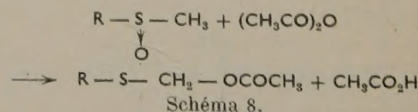


Schéma 8.

Les α-acétoxysulfures sont les analogues des esters de gem-aminoalcools (C') (schéma 3), intermédiaires dans la réaction de Polonovski (*).

(*) Nous avons observé en RMN des signaux attribuables au NN-diméthyl amino-1 acétoxy-1 cyclohexane mais nous n'avons jamais réussi à isoler ce composé ni la cyclohexanone qui pourrait provenir de son hydrolyse (voir la partie expérimentale).

(*) Renaud et Leitch (21) ont isolé, par distillation, un tel intermédiaire lors de l'action de l'anhydride acétique sur l'oxyde de triméthylamine.

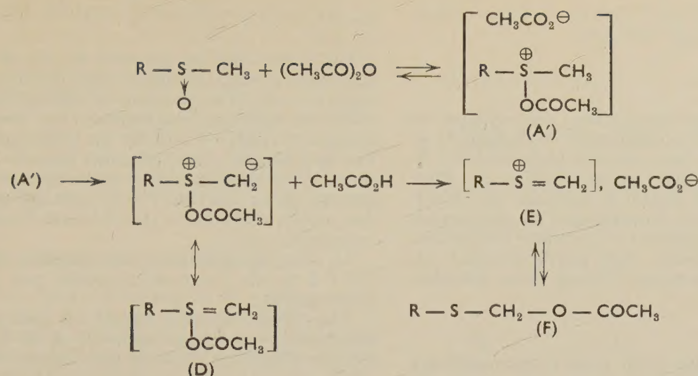


Schéma 9.

Cette réaction peut donc être comparée à la réaction de Polonovski dans la mesure où les oxydes de méthylsulfures sont les analogues soufrés des oxydes d'amines (37).

Bien qu'aucun mécanisme réactionnel n'ait été proposé de façon définitive, il est vraisemblable que le premier stade de la réaction soit analogue au premier stade de la réaction de Polonovski (19, 20) (schéma 9).

Cependant, cette analogie ne se retrouve pas dans l'évolution du composé intermédiaire (A') puisque, quelle que soit la structure du sulfoxyde de départ, l'élimination n'a lieu que sur le groupement méthyle. Johnson, Sharp et Phillips (22) l'ont montré sur plusieurs exemples et notamment sur le méthyl isopropylsulfoxyde qui est l'analogue de l'oxyde de N,N-diméthylisopropylamine **6** que nous avons étudié.

Les auteurs (22, 23) expliquent cette réactivité privilégiée du groupement méthyle en supposant que l'ion (A') se transforme en ylure (D). Nous pensons que cet ylure pourrait être stabilisé par mésomérie alors que dans le cas de la formation d'un ylure azoté à partir de l'ion (A) une telle stabilisation n'est pas possible étant donnée la structure électronique de l'atome d'azote. Le mécanisme de l'élimination dans une réaction de Pummerer est donc différent de celui qui est généralement admis pour la réaction de Polonovski.

V. — Remerciements.

Nous tenons à remercier Mlle B. Tchoubar qui nous a permis de réaliser ce travail dans son laboratoire, pour les nombreuses et fructueuses discussions auxquelles elle s'est volontiers prêtée.

Partie expérimentale.

1. *Préparation des réactifs.*

Anhydride acétique (Merck) distillé ($E_N = 139,6°$) (24).
Anhydride trifluoracétique (Fluka) ($E_N = 39,5$-$40°$) (24).

N,N-diméthyl heptylamine.

On met en contact le bromure d'heptyle (90 g) dissous dans 500 cm³ d'éthanol avec une solution de diméthylamine (75 g) dans 100 cm³ d'éthanol. L'appareil est surmonté d'un réfrigérant à neige carbonique et le mélange est chauffé à reflux 5 h. Au bout de ce temps, la minéralisation du brome est totale, on évapore l'alcool et le bromhydrate d'amine cristallise. L'amine est extraite à l'éther après passage du bromhydrate en solution alcaline (NaOH 10 %), puis distillée.

Fraction $Eb_{15} = 53$-$53,5°$, 25 g.

N,N-diméthyl isopropylamine.

Par une réaction de Eschweiler-Clarke à partir de l'isopropylamine (25) ou par réaction de l'iodure de méthyle en solution basique sur l'isopropylamine puis déplacement de l'amine tertiaire de l'iodométhylate formé par chauffage dans une solution d'éthanolamine (26) $E_N = 65°$.

N,N-diméthylcyclohexylamine, $Eb_{13} = 51°$ (Fluka, puriss.).

N,N-diméthylcyclopentylamine.

Par N-méthylation [Eschweiler-Clarke (27)] de la N-méthyl cyclopentylamine (Aldrich) $E_N = 133$-$133,5°$.

N,N-diméthyl-4 tertiobutylcyclohexylamines axiale et équatoriale.

Le 4-tertiobutylcyclohexanol est oxydé par le mélange chromique en 4-tertiobutylcyclohexanone. Cette cétone, suivant une réaction de Leuckart (28) réagit avec la méthylamine et l'acide formique pour conduire après hydrolyse acide (HCl) à un mélange de N-méthyl 4-tertiobutylcyclohexyl amines stéréoisomères. Ce mélange est à nouveau méthylé par l'aldéhyde formique en milieu acide formique (27). On obtient ainsi un mélange d'amines diméthylées isomères que nous avons distillé sur colonne à bande tournante type Cadiot. Après plusieurs distillations, nous avons séparé 2 fractions :

amine axiale $Eb_{16} = 102$-$103°$ amine équatoriale $Eb_{96} = 146$-$148°$. [Litt. (29) *cis* 225,3/727,6 mmHg, *trans* 236,0/730,4 mmHg];

La fraction d'amine axiale est pure à 97 % (RMN dans l'acide trifluoracétique, signal *t*-Bu singulet : sel d'amine axiale à 55 Hz, sel d'amine équatoriale : 51 Hz) (30).

La fraction d'amine équatoriale est pure à 80 %, mais nous verrons qu'au stade de la préparation de l'oxyde d'amine, il est possible d'éliminer les 20 % d'amine équatoriale de cette fraction.

Analyse du mélange de chlorhydrates $C_{12}H_{26}NCl$, M = 219,793 :

	C	H	Cl	N
Calc. % :	65,57	11,92	16,13	6,37
Tr. :	65,56	12,12	16,25	6,08.

Préparation des oxydes d'amine.

Oxyde de triméthylamine.

Par H_2O_2 à 110 volumes sur la solution aqueuse à 25 % de triméthylamine et sublimation sous 0,1 mmHg à 120° de l'oxyde recristallisé dans un mélange éthanol-éther (31).

Oxydes d'amine **5**, **6**, **7** *et* **8**.

Les amines tertiaires dissoutes dans le méthanol sont versées lentement dans l'eau oxygénée à 110 volumes (excès de 10 %). Le mélange est refroidi extérieurement par de la glace (32). Quand la réaction d'oxydation est terminée, on vérifie qu'il n'y a plus d'amine libre en faisant un test avec la phénolphtaléine qui ne vire pas avec les solutions aqueuses d'oxyde d'amine (34). L'excès d'eau oxygénée est détruit par le charbon palladié par agitation à 25° pendant plusieurs heures. On vérifie qu'il en est bien ainsi en effectuant des tests avec une solution acide d'iodure de potassium dans l'eau. La solution méthanolique aqueuse est ensuite évaporée sous vide (20 mm) puis sous vide poussé (0,1 mm). L'oxyde d'amine est ensuite purifié par précipitation par l'éther anhydre de sa solution dans l'éthanol absolu. Puis il est séché en solution benzénique ou chloroformique sur hydrure de calcium

pour éliminer les dernières traces d'eau. L'oxyde d'amine cristallisé est conservé sous atmos- phère d'azote sec.

Oxydes d'amine **9** *et* **10**.

Nous avions remarqué que si des précautions particulières ne sont pas prises, l'oxyde d'amine *cis* se décompose lentement si on le chauffe vers 40 °C. Nous avons donc évaporé les solvants à 0° sous vide de 0,1 mmHg pour préparer l'oxyde d'amine *cis*. Pour l'oxyde d'amine *trans*, nous avons utilisé le mélange de stéréoisomère le plus riche (80 % d'amine équatoriale) et nous avons effectué une oxydation par l'eau oxygénée sans refroidir la solution. On obtient ainsi l'oxyde d'amine *trans*, sans oxyde d'amine *cis*, pur après recristallisation dans le mélange éthanol-éther anhydre.

Perchlorate d'acétylium.

La solution de réactif est préparée à 25° dans le nitrométhane anhydre (distillé et séché sur tamis moléculaire 4 Å). 2,14 g de perchlorate d'argent sont dissous dans 32,62 g de nitrométhane et on verse lentement 0,7 cm³ (11,6 g) de bromure d'acétyle. Le bromure d'argent précipite, la solution de réactif est filtrée sur verre fritté.

2. *Action des anhydrides acétique ou trifluoracétique sur les oxydes d'amines.*

L'oxyde d'amine (0,01 M) dissous dans 10 ml de $CHCl_3$ anhydre et sans éthanol (33) est versé lentement dans une solution de 0,02 M d'agent acylant dans 20 ml de $CHCl_3$. Le mélange est maintenu à une température inférieure à 30°. Quand le dégagement de chaleur est terminé, on prélève 1 ml de la solution, évapore les solvants, dissout dans 0,5 ml de $CDCl_3$ et constate en RMN que l'oxyde d'amine a complètement réagi. A ce stade, on effectue d'une part une analyse par RMN du mélange réactionnel, et d'autre part, on verse lentement de l'eau dans le mélange réactionnel et l'agite pendant 1 h environ à la température ambiante. On sépare ensuite les parties neutres et basiques puis recherche le formaldéhyde dans les solutions aqueuses avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine. Dans les fractions neutres, nous avons recherché les amides et les cétones. Des parties basiques, nous avons extrait les amines et les β-aminocétones (dans le cas des oxydes d'amines **7**, **9** et **10**).

3. *Action du perchlorate d'acétylium sur l'oxyde de triméthylamine*

On verse dans la solution de réactif (voir plus haut) 0,475 g d'oxyde de triméthylamine anhydre dissous dans 10 cm³ de nitrométhane sec. Il se produit un échauffement ($t \nearrow 40$ °C). Au bout d'1 h, le mélange réactionnel s'est refroidi, on vérifie qu'il est toujours capable d'acétyler en prélevant 1 cm³ et en l'ajoutant à une solution de diméthylamine dans le benzène. La formation de diméthylacétamide dans la prise d'échantillon après neutralisation prouve qu'au bout de 1 h le mélange réactionnel contient encore des entités acétylantes [perchlorate d'acétylium ou ion acétyloxyammonium (A)].

La diméthylacétamide est identifiée en CPG à 150° sur colonne PPG 5 % sur Chromosorb 60/80 par rapport à un échantillon authentique.

Nous avons ensuite ajouté au mélange réactionnel de l'acide perchlorique (solution aqueuse à 65 %) et nous avons séparé l'oxyde d'amine à l'état de perchlorate (0,480 g, Rdt = 74 %).

4. *Résultats.*

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 137. Les chromatographies en phase gazeuse analytiques sur appareil Girdel 75-CS en programmation de température (100 à 200 °C, colonne 1/8" DEGS 5 % sur chromosorb 80/100 WDCMS). Les chromatographies en phase gazeuse préparatives ont été effectuées sur appareil Aerograph 1520 (170°, colonne SE 30 10 %, 1/2", chromosorb 80/100 WAWHMDS). Les spectres RMN ont été enregistrés sur appareil Varian A 60 A à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif par Mme L. Alais que nous remercions vivement et par nous-même sur appareil Varian A 60 ou T 60. Les analyses ont été réalisées par le Service de Microanalyse du CNRS.

a) Identification et dosage des produits obtenus par hydrolyse des différents mélanges réactionnels.

Après évaporation des solvants, les différentes fractions sont analysées en CPG. Les produits sont identifiés par leur temps de rétention et, après séparation en CPG, par comparaison de leur spectre IR avec celui de l'échantillon authentique correspondant.

TABLEAU II

Produits isolés après hydrolyse des mélanges réactionnels
[en % molaire par rapport à l'oxyde d'amine qui a réagi (*)].

Oxyde d'amine	$(CH_3CO)_2O$	$(CF_3CO)_2O$
5	N-méthyl N-heptylacétamide : 75 % diméthylacétamide : 15 % heptaldéhyde : 10 %	N-méthyl N-heptyltrifluoracétamide : 57 % diméthyltrifluoracétamide : 19 % heptaldéhyde : 24 %
6	diméthylacétamide : 50 % N-méthyl N-isopropylacétamide : 50 %	diméthyltrifluoracétamide : 85 % diméthylamine : 10 % traces de β-aminocétone
7	NN-méthylcyclohexylacétamide : 98-100 % formaldéhyde : 30 % pas de cyclohexanone pas de diméthylacétamide	formaldéhyde : 30 % β-aminocétone (**15**) : 40 à 44 %
8	NN-méthylcyclopentylamine : 32 % cyclopentanone : 68 % diméthylacétamide : 30 %	N-méthyl N-cyclopentylamine : 1 à 2 % cyclopentanone : 98 % traces de N-diméthyltrifluoracétamide
9	N-4 *t*-butyl cyclohexyl N-méthyl acétamide : 64 % 4 *t*-butylcyclohexanone 36 % formaldéhyde : 25 % traces de diméthylacétamide	4 *t*-butylcyclohexanone : 70 % N 4-*t*-butylcyclohexyl N-méthyl trifluoracétamide : 30 % traces de β-aminocétone (décomposition)
10	N-4 *t*-butylcyclohexyl N-méthyl acétamide : 64 % 4 *t*-butylcyclohexanone 17 % formaldéhyde : 32 % traces de diméthylacétamide	4 *t*-butylcyclohexanone : 40 % N 4-*t*-butylcyclohexyl N-méthyltrifluoracétamide : 40 % traces de β-aminoacétone (décomposition)

(*) Le rendement global de ces réactions par rapport à l'oxyde d'amine utilisé est de 75 à 90 %. Certains produits comme le formaldéhyde ou la diméthylacétamide sont difficiles à isoler du fait de leur solubilité dans l'eau ou de leur volatilité.

Lors de l'étude effectuée sur le N-oxyde de N,N-diméthylisopropylamine, nous avons, de plus, comparé nos résultats à ceux des analyses du mélange réactionnel avant hydrolyse, en neutralisant simplement le milieu par du carbonate de potassium. En effet, les produits formés au cours de ces réactions (diméthylamine, méthylisopropylacétamide, diméthyltrifluoracétamide, méthylisopropyl trifluoracétamide, méthylisopropylamine) sont volatils.

D'autre part, après réaction de l'anhydride trifluoracétique sur les oxydes d'amines **7**, **9** et **10**, on peut isoler dans la fraction basique, des β-aminocétones. Ces composés sont instables et leur décomposition entraîne des erreurs non négligeables sur le calcul des pourcentages. Les résultats des analyses par CPG sont groupés dans le tableau II.

b) Étude RMN des différents mélanges réactionnels.

Dans chaque expérience, avant d'hydrolyser le mélange réactionnel, on en prélève 1 à 2 ml, évapore le chloroforme et le remplace par 0,8 ml de deutéro-chloroforme. Nous avons vérifié que le même résultat pouvait être obtenu en versant une solution d'oxyde d'amine dans le deutérochloroforme dans un tube d'analyse RMN contenant un excès d'agent acylant dans le deutérochloroforme. On peut, dans ce dernier cas, suivre l'évolution de la réaction par disparition des signaux de l'oxyde d'amine et apparition de signaux attribuables aux produits intermédiaires. En ajoutant une goutte d'eau dans le tube d'analyse on peut, de la même, façon observer la disparition des intermédiaires et la formation des produits finaux.

Les glissements chimiques (δ) exprimés en ppm des différents produits sont réunis dans les tableaux III, IV, V et VI.

c) Étude RMN de l'action du perchlorate d'acétylium sur l'oxyde de triméthylamine.

A une solution de bromure d'acétyle dans $CDCl_3$, on ajoute en agitant, du perchlorate d'argent anhydre jusqu'à ce que la solution ne contienne plus de bromure d'acétyle (en RMN, CH_3COBr : 2,7 ppm, CH_3CO^+ : 2,3 ppm). On décante alors le réactif, le filtre et y verse, goutte à goutte, une solution d'oxyde de triméthylamine (40 mg) dans $CDCl_3$. Le mélange réactionnel

TABLEAU III

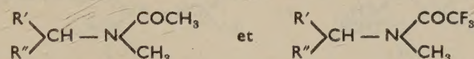
Oxydes d'amines.

R'R''CH—N(→O)(CH₃)₂

Oxyde d'amine	δ N — <u>C</u>H₃	δ R'R''>CH — N
$(CH_3)_3NO$	S 3,3	
5	S 3,25	CH_3 T 0,80; 0,89; 0,98 $(CH_2)_n$ M 1,33
6	S 3,17	<u>CH₃</u>, <u>CH₃</u> >CH D 1,37; 1,46 ><u>CH</u> heptuplet 3,6 J ≃ 7 Hz
7	S 3,10 à 3,34	
8	S 3,18	N — <u>CH</u> M 3,75
9	S 3,12 à 3,15	*t*-Bu S 0,87
10	S 3,2	*t*-Bu S 0,87

TABLEAU IV

Acétamides et trifluoracétamides.



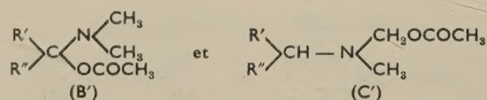
R'R''><u>CH</u> —	δ — N(<u>CH₃</u>)(COCH₃)	δ — N(<u>CH₃</u>)(COCF₃)
CH_3	D 2,95; 3,05	S 3,05 à 3,08, 3,16 quadruplet
CH_3 — $(CH_2)_6$ —	D {2,92 ; 2,98} — $COCH_3$ S 2,07 ; — NCH_2 T 3,25	S 3,0 quadruplet 3,07
$(CH_3)_2$>CH —	S 2,80 — CH(CH_3)₂ M à 4,00 et 4,9 — CH(CH_3)₂ 2 D {1,01 ; 1,12 ; 1,24} — $COCH_3$ 2,1	2,90 et 3,00 N — <u>CH</u> 2 M de 4,0 à 5,0
cyclo-C_6H_{11} (H>C—)	— $COCH_3$ D 2,09; 2,12 — CH_3 D 2,80; 2,85 — CH M 3,45 et M 4,45	M 2,90
cyclo-C_5H_9 (H>C—)	D 2,80; 2,86 N — CH 2 M à 4,2 et 4,9	M 2,95 M 2,99
4-*t*-Bu-cyclohexyl-N(→O)(CH_3)₂	D 2,86; 2,92	dans CF_3CO_2H quadruplet 3,26 S 3,24
4-*t*-Bu-cyclohexyl-N(→O)(CH_3)₂	D 2,82; 2,88	dans CF_3CO_2H S 3,04 quad. 3,12 dans $CDCl_3$ S S 2,92 quad. 2,98

TABLEAU V. — *Trifluoroacétates d'immoniums.*



$R'R''>CH$ —	$\delta = \overset{\oplus}{N}(CH_3)(CH_3)$	δ — $\overset{\oplus}{N}(=CH_2)$	δ — $\overset{\oplus}{N}(=CH_2)(\underline{CH_3})$
CH_3	T 3,90	M 8,0	T 3,90
CH_3 — $(CH_2)_3$ — CH_3	3,57	M 8,30	M 3,80
$(CH_3)_2CH$ —	$= C(CH_3)(\underline{CH_3})$ M 2,55 $= \overset{\oplus}{N}(\underline{CH_3})(CH_3)$ M 3,63	S(M) 8,20 à 8,15	S (M) 3,77 isopropyle (D) à 1,45 ; 1,56
H	M 3,80	S(M) 8,15	3,80
H	T(M) 3,57	S(M) 8,13	S(M) 3,83
O←N(CH_3)(CH_3), H, H	T(M) 3,63	S(M) 8,2	3,75
O←N(CH_3)(CH_3), H, H	T(M) 3,63	S(M) 8,10	S(M) 3,82

TABLEAU VI. — *Acétates de gem-aminoalcools.*



$R'R''>C<$	δ — $N(CH_3)(CH_3)$ (B′)	δ — $N(CH_2$ —$)$ (C′)	δ — $N(CH_3)$ (C′)
$CH_2<$	—	S 5,00	S 2,43
CH_3 — $(CH_2)_5$ — $CH<$	— $CH(N<)(OCO$ —$)$ 6,25 $N(CH_3)(CH_3)$ 3,70	5,80	2,75
$(CH_3)_2C<$	S(M) 3,61	4,8	2,60
	2,65	5,07 à 5,2	2,5 à 2,70
	2,66	5,0	2,92
O←N(CH_3)(CH_3), H, H	S(M) 2,64	S 5,73 à 5,4	S 3,30 à 3,40
O←N(CH_3)(CH_3), H, H	S(M) 2,64	S 5,72 à 5,5	S 3,36

chauffe et un produit précipite. Le précipité formé est redissous à chaud. Le perchlorate d'acétylium est caractérisé par les signaux : $\overset{+}{N}$ — CH_3 : 3,91 ppm, CH_3COO : 2,4 ppm. Au bout de 24 h à la température ambiante, on n'observe aucune transformation du mélange réactionnel.

Bibliographie.

(1) M. Polonovski et M. Polonovski, *Bull. Soc. chim.*, 1927, **41**, 1190.

(2) R. Huisgen et W. Kolbeck, *Tetrahedron Letters*, 1965, **12**, 783.

(3) R. Huisgen, W. Heydkamp et F. Bayerlein, *Ber.*, 1960, **93**, 363.

(4) E. We[illegible]ert, *Experientia*, 1954, **10**, 346.

(5) R. Hu[illegible]gen, F. Bayerlein et W. Heydkamp, *Ber.*, 1959, **92**, 3223.

(6) *a*) M. S. Fish, N. M. Johnson et E. C. Horning, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3668; — *b*) J. C. Craig, F. P. Dwyer, A. H. Glazer et E. C. Horning, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 1871.

(7) J. Ferris et R. Gerwe, *Tetrahedron Letters*, 1964, **24**, 1613.

(8) A. Cavé et R. Michelot, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, **265**, 669.

(9) H. Böhme, H. J. Bohn, E. Köhler et J. Roehr, *Liebigs Annalen*, 1963, **664**, 130.

(10) C. H. De Puy et R. W. King, *Chem. Rev.*, 1960, **60**, 431.

(11) A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier et J. Le Men, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 4681.

(12) H. Burton et P. F. G. Prail, *J. chem. Soc.*, 1950, III, 2034.

(13) H. Burton et P. G. F. Prail, *J. chem. Soc.*, 1953, I, 827.

(14) H. Burton et D. A. Munday, *J. chem. Soc.*, 1957, II, 1718.

(15) H. C. Brown, J. Brewster et H. Shechter, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 467.

(16) *a*) D. H. R. Barton, *Experientia*, 1950, **6**, 316; *J. chem. Soc.*, 1953, I, 1027; — *b*) F. H. Westheimer et M. Cohen, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 4383, 4387.

(17) L. Horner et P. Kaiser, *Liebigs Annalen*, 1959, **626**, 19.

(18) R. Pummerer, *Chem. Ber.*, 1910, **43**, 1401.

(19) S. Oae et M. Kise, *Tetrahedron Letters*, 1967, **15**, 1409.

(20) W. E. Parham et L. D. Edwards, *J. org. Chem.*, 1968, **33**, 4150.

(21) R. N. Renaud et L. C. Leitch, *Canad. J. Chem.*, 1968, **46**, 385.

(22) C. R. Johnson. J. C. Sharp et W. G. Phillips, *Tetrahedron Letters*, 1967, **52**, 5299.

(23) C. R. Johnson et W. G. Phillips, *J. amer. chem. Soc.*, 1969, **91**, 682.

(24) *Handbook of Chemistry*, 49 th Édition, 1969, Chemical Rubber Co.

(25) L. Spialter et J. A. Pappalardo, *J. org. Chem.*, 1957, **22**, 840.

(26) S. Hünig et W. Baron, *Ber.*, 1957, **90**, 395.

(27) *Organic Syntheses*, Coll. III, p. 723.

(28) D. G. Hey, G. D. Meakins et T. L. Whateley, *J. chem. Soc.*, C, 1967, p. 1509.

(29) H. Feltkamp et K. D. Thomas, *Liebiegs Annalen*, 1965, **685**, 148.

(30) D. Cabaret, *Thèse doctorat 3e Cycle*, Orsay, le 20.12.1966, p. 37, donne les signaux RMN des chlorhydrates d'amine.

(31) A. B. Burg, *J. amer. chem. Soc.*, 1943, **65**, 1629.

(32) S. Labadum, P. Potin, F. Winternitz et R. Wylde, *Bull. Soc. chim.*, 1956, p. 111.

(33) *Experiments in Organic Chemistry*, L. F. Fieser, D. C. Heath and Company, 3 rd Édition, p. 283.

(34) *Organic Syntheses*, Coll. IV, p. 612.

(35) *Conformational Analysis*, Eliel, Allinger, Angyal, Morrison, Interscience Pub., 1965, p. 49.

(36) A. Cavé, *Thèse de Doctorat*, Paris, 5 juin 1968.

(37) R. Michelot et B. Tchoubar, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1896.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7